

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
20 de Febrero de 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/013475 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 9/12

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00317

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de Agosto de 2001 (08.08.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante e

(72) Inventor: GARCIA-OLMEDO DOMINGUEZ, María
Antonia [ES/ES]; Avenida de América, n°2, E-18006
Granada (ES).

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: INJECTABLE FOAM AND NOVEL PHARMACEUTICAL APPLICATIONS THEREOF

(54) Título: INYECTABLES EN ESPUMA. NUEVAS APLICACIONES FARMACEUTICAS

(57) Abstract: The invention relates to novel pharmaceutical applications of injectable foam. The provision of a medicament, intended for parenteral administration, on bubbles formed with sterile gases produces an exponential increase in the active surface area of the bubble as the diameter of said bubble decreases; alters the distribution kinetics of same; and, by means of micronisation, increases the therapeutic effect thereof. Moreover, the echogenicity of the bubbles allows them to be monitored echographically once they have been injected, thereby enabling the medicament to be viewed. In addition, the manoeuvrability of said medicament enables it to be directed to the selected location or prevented from reaching undesirable areas. Said galenic form of foam is suitable for the treatment of pathologies for which greater local action from the injected medicaments is required which cannot be achieved with the pharmaceutical forms currently used.

(57) Resumen: La disposición de un fármaco, acto para administración parenteral sobre burbujas formadas con gases estériles, produce un crecimiento exponencial de su superficie activa conforme disminuye el diámetro de la burbuja, modifica la cinética de distribución del mismo y aumenta gracias a la micronización, su efecto terapéutico. Además, la ecogenicidad de las burbujas nos permite seguir las ecográficamente una vez inyectadas, con lo que podemos visualizar el medicamento y gracias a su manejabilidad podemos dirigirlo al lugar elegido impedir que alcance zonas no deseadas. Esta forma galénica de espuma tiene interés en el tratamiento de patologías, donde se precisa una mayor acción local de los fármacos inyectados y no pueda lograrse con las formas farmacéuticas actualmente utilizadas.

WO 03/013475 A1

TITULO

Inyectables en espuma. Nuevas aplicaciones farmacéuticas.

5 INTRODUCCIÓN

La administración parenteral, se efectúa salvando la barrera de la piel, para introducir los medicamentos en los tejidos o cavidades orgánicas no comunicadas directamente con el exterior e incluso, directamente, en el
10 torrente circulatorio que actuará como sistema de distribución.

Una ventaja de los inyectables es su rápida acción (casi instantánea en la administración endovenosa puesto que las sustancias medicinales son distribuidas inmediatamente por la sangre), pero puede ser difícil mantener esa acción localmente durante un tiempo determinado, sobre todo en terrenos muy
15 vascularizados. Por otra parte puede ser también laborioso lograr concentraciones terapéuticas de una sustancia en zonas poco vascularizadas o en aquellas localizaciones donde la tradicional distribución por vía sanguínea sea insuficiente para que se alcancen las concentraciones necesarias de un medicamento o bien para que éste permanezca en el territorio elegido el tiempo
20 requerido para realizar su acción.

Con la forma farmacéutica de espuma inyectable conseguimos una acción local más prolongada, también en órganos muy vascularizados o incluso en los vasos sanguíneos. Además, la manejabilidad de esta forma galénica dificulta que la acción alcance territorios no deseados.

25 Por otra parte la micronización que producimos sobre las sustancias medicinales en el caso de disponerlas sobre burbujas, les hace aumentar exponencialmente su superficie activa por lo que se logra un mismo efecto terapéutico con dosis menores. Otras ventajas que aporta esta forma farmacéutica es la posibilidad de ver ecográficamente donde se encuentra el
30 medicamento.

Esta forma farmacéutica puede tener interés en el tratamiento de múltiples patologías, donde la acción local de los fármacos y sustancias

medicinales inyectadas sea conveniente y no pueda lograrse con las formas farmacéuticas actualmente utilizadas.

5 ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Según patente EP,A, 0 077 752 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 1983 se han utilizado mezclas líquidas con burbujas de gas fisiológicamente compatible, como medio de contraste en diagnóstico por ultrasonidos.

10 Así mismo, según patente WO,A, 92 05806 (SINTÉTICA S.A.) 1992, se ha tratado de obtener suspensiones más estables de microesferas rellenas de gas en líquidos acuosos aptos para inyección como medio de aumentar la ecogenicidad de la sangre y reforzar la capacidad de la ecografía ultrasónica para ayudar en diagnósticos médicos, como pueda ser la detección de
15 enfermedades de tipo vascular.

También se ha inyectado microespuma, conteniendo esclerosantes para el tratamiento de varices y se han observado resultados superiores a los obtenidos con esclerosantes líquidos (WO 95/00120 J. CABRERA GARRIDO, 1995).

20

PREPARACIÓN

Esta invención se refiere a la preparación de una espuma inyectable con cualquier sustancia medicamentosa, adicionando espumantes y gases y
25 elaborándola de acuerdo con las condiciones requeridas.

En algunos procesos a tratar, el agente terapéutico puede ser el gas utilizado en la formación de la espuma.

La espuma puede realizarse A) por batido mecánico o ultrasónico de la solución, B) por despresurización de la solución que incorpora el gas disuelto
30 bajo presión, C) tras la liberación de un gas contenido en un compartimento independiente al de la solución a espumar y que es liberado y puesto en contacto con ella en el momento de su empleo, D) mediante una reacción química que produzca el gas, etc.

En las patentes US-A 4.446.442, EP-A-131 540, US-A 4.276.885, se revelan procedimientos para la fabricación de soluciones de microcápsulas o micropartículas huecas rellenas de gas, es decir, microesferas en las que el gas es estrictamente encapsulado. Estos procedimientos buscan una estabilidad de las microesferas una vez inyectadas en la sangre, que les permita resistir sin destruirse en el viaje intravascular y así ser detectadas por medio de ultrasonidos en vasos alejados del punto de inyección. La alta estabilidad de estas suspensiones de microesferas es condición necesaria para su eficacia diagnóstica.

Nuestra invención no pretende esto, sino transformar en espuma una solución de cualquier sustancia medicamentosa en presencia de gases y agentes espumantes, pero sin que se produzca dispersión de las microburbujas que al continuar unidas por un límite inmaterial, configuran un ente Físico-Químico diferente de las soluciones de micropartículas.

Opcionalmente puede ser conveniente mejorar la cohesión entre las burbujas con agentes reológicos.

APLICACIONES

La espuma inyectable es útil, entre otros casos, en insuficiencia hepática o renal, o también en la administración de fármacos de escaso margen terapéutico como los citostáticos, donde nos interesa conseguir la máxima eficacia de los medicamentos con la menor dosis posible y lo más cerca del tejido diana.

En tumoraciones localizadas la inyección de antiinflamatorios o corticosteroides en espuma puede reducir los riesgos gastrointestinales que éstos producen por vía sistémica.

Así mismo es beneficiosa la espuma, en la utilización de sustancias medicinales por vía intravenosa, por ejemplo para promover una vasodilatación

local de un pie isquémico, facilitando la permanencia en esa zona del fármaco inyectado, durante el mayor tiempo posible.

En abscesos o infecciones localizadas, conseguimos con la espuma
5 inyectable un período más prolongado de acción de los antibióticos, quimioterápicos o antivirásicos "in situ", haciéndolos más eficaces que por vía sistémica tradicional.

En las onicomycosis, dada la dificultad de conseguir una acción
10 satisfactoria por vía sistémica puede ser muy interesante la inyección de espuma conteniendo agentes antimicóticos bajo la uña.

Otra aplicación de la espuma inyectable puede ser en anestésicos locales, facilitando la difusión o retardando la distribución del anestésico y
15 reduciendo así la repetición de las dosis.

Por otra parte, cuando el agente terapéutico es un gas, puede mantenerse el contacto de éste en el lugar necesitado, formando una espuma inyectable con sustancias inertes. Tal sería el caso de la administración de
20 oxígeno en gangrenas gaseosas producidas por gérmenes anaerobios o en isquemias graves de las extremidades.

También la espuma puede ser de especial utilidad cuando la sangre se encuentre incapacitada para ser el vehículo de transporte de un medicamento y
25 que se precise una acción local especialmente intensa o selectiva. p.e. el empleo de fibrinolíticos "in situ" a suficiente concentración en el seno de una trombosis de un importante tronco venoso.

En resumen, cuando se precise mantener la actuación de un
30 medicamento inyectable en un territorio determinado, la forma de espuma, puede proporcionar un incremento de su actividad terapéutica local, en función del mayor tiempo de permanencia, de la menor dilución en el lugar requerido y de la mayor superficie activa del medicamento.

REIVINDICACIONES

1. LA FORMA FARMACÉUTICA DE ESPUMA INYECTABLE, tanto ya
5 preparada como de preparación extemporánea, caracterizada por incluir cualquier sustancia medicinal o fármaco distinto a los agentes esclerosantes así como LA ESPUMA PARA INYECTABLES formada con espumantes inertes y cualquier gas.
- 10 2. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un vasodilatador.
- 15 3. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal tiene acción sobre el aparato cardiovascular.
- 20 4. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un antimicótico.
- 25 5. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un antiinfeccioso.
- 30 6. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un antibiótico incluyendo trimetoprim.

7. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es cualquier otro antibiótico o quimioterápico.
- 5 8. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es una sulfamida.
- 10 9. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un citostático.
- 15 10. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un anestésico.
- 20 11. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un antiinflamatorio.
- 25 12. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es una prostaglandina.
- 30 13. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un corticosteroide.

14. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal tiene acción hormonal.
- 5 15. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada porque la sustancia medicinal es un antivirásico.
- 10 16. LA ESPUMA INYECTABLE, tanto la ya preparada como de preparación extemporánea, de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizada por estar formada con espumantes inertes y cualquier gas.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: lication No
PCT/ES 01/00317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 656 203 A (CABRERA GARCIA OLMEDO JUAN ;CABRERA GARRIDO JUAN (ES)) 7 June 1995 (1995-06-07) the whole document ---	1-16
X	MONFREUX, A.: "Traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collatérales de gros calibre par la méthode MUS" PHLEBOLOGIE, vol. 50, no. 3, 1997, pages 351-353, XP002195121 the whole document ---	1-16
A	WO 92 05806 A (SINT SA) 16 April 1992 (1992-04-16) claim 1 --- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 April 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VERA, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/ES 01/00317

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 466 442 A (HILMANN J ET AL) 21 August 1984 (1984-08-21) claim 1 ---	1-16
A	EP 0 324 938 A (MOLECULAR BIOSYSTEMS INC) 26 July 1989 (1989-07-26) the whole document -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ES 01/00317

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0656203 A	07-06-1995	ES 2068151 A1 AU 7001294 A DE 69418286 D1 DE 69418286 T2 DK 656203 T3 EP 0656203 A1 GR 3030248 T3 US 5676962 A AT 179598 T WO 9500120 A1 ES 2131689 T3	01-04-1995 17-01-1995 10-06-1999 14-10-1999 01-11-1999 07-06-1995 31-08-1999 14-10-1997 15-05-1999 05-01-1995 01-08-1999
WO 9205806 A	16-04-1992	AT 123953 T AU 635449 B2 AU 8495891 A CA 2068334 A1 DE 69110656 D1 DE 69110656 T2 DK 504340 T3 WO 9205806 A1 EP 0504340 A1 ES 2074725 T3 GR 3017233 T3 JP 5502681 T JP 3247374 B2 NO 303965 B1 US 5310540 A	15-07-1995 18-03-1993 28-04-1992 06-04-1992 27-07-1995 09-11-1995 21-08-1995 16-04-1992 23-09-1992 16-09-1995 30-11-1995 13-05-1993 15-01-2002 05-10-1998 10-05-1994
US 4466442 A	21-08-1984	DE 3141641 A1 AT 18356 T AU 558152 B2 AU 8916382 A CA 1199577 A1 DE 3269667 D1 DK 455782 A ,B, EP 0077752 A2 FI 823474 A ,B, IE 55051 B1 JP 2040803 C JP 4043889 B JP 58079930 A NO 823452 A ,B, NZ 202186 A ZA 8207577 A	28-04-1983 15-03-1986 22-01-1987 21-04-1983 21-01-1986 10-04-1986 17-04-1983 27-04-1983 17-04-1983 09-05-1990 09-04-1996 20-07-1992 13-05-1983 18-04-1983 11-07-1986 31-08-1983
EP 0324938 A	26-07-1989	US 4844882 A AT 97325 T CA 1325590 A1 CN 1035774 A ,B DE 3885730 D1 DE 3885730 T2 DK 721688 A EP 0324938 A1 FI 886016 A ,B, IE 61591 B IL 88039 A JP 1203337 A JP 6062445 B	04-07-1989 15-12-1993 28-12-1993 27-09-1989 23-12-1993 10-03-1994 30-06-1989 26-07-1989 30-06-1989 16-11-1994 15-07-1992 16-08-1989 17-08-1994

International Application No

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0324938 A -----		KR 9605709 B1 NO 176826 B -----	01-05-1996 27-02-1995 -----

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ES 01/00317

A. CLASIFICACION DE LA INVENCIÓN

CIP 7 A61K9/12

Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP 7 A61K

Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
X	EP 0 656 203 A (CABRERA GARCIA OLMEDO JUAN ;CABRERA GARRIDO JUAN (ES)) 7 Junio 1995 (1995-06-07) el documento completo ---	1-16
X	MONFREUX, A.: "Traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collatérales de gros calibre par la méthode MUS" PHLEBOLOGIE, vol. 50, num. 3, 1997, páginas 351-353, XP002195121 el documento completo ---	1-16
A	WD 92 05806 A (SINT SA) 16 Abril 1992 (1992-04-16) reivindicación 1 ---	1-16
-/-		



En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales



Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente
- "E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma
- "L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

- "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención
- "X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente
- "Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia
- "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

4 Abril 2002

Fecha de expedición del presente Informe de búsqueda internacional

13.05.02

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

VERA, N

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°
PCT/ES 01/00317

C.(continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Identificación de los documentos citados, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	US 4 466 442 A (HILMANN J ET AL) 21 Agosto 1984 (1984-08-21) reivindicación 1 ---	1-16
A	EP 0 324 938 A (MOLECULAR BIOSYSTEMS INC) 26 Julio 1989 (1989-07-26) el documento completo -----	1-16

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°

PCT/ES 01/00317

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0656203 A	07-06-1995	ES 2068151 A1	01-04-1995
		AU 7001294 A	17-01-1995
		DE 69418286 D1	10-06-1999
		DE 69418286 T2	14-10-1999
		DK 656203 T3	01-11-1999
		EP 0656203 A1	07-06-1995
		GR 3030248 T3	31-08-1999
		US 5676962 A	14-10-1997
		AT 179598 T	15-05-1999
		WO 9500120 A1	05-01-1995
		ES 2131689 T3	01-08-1999
WO 9205806 A	16-04-1992	AT 123953 T	15-07-1995
		AU 635449 B2	18-03-1993
		AU 8495891 A	28-04-1992
		CA 2068334 A1	06-04-1992
		DE 69110656 D1	27-07-1995
		DE 69110656 T2	09-11-1995
		DK 504340 T3	21-08-1995
		WO 9205806 A1	16-04-1992
		EP 0504340 A1	23-09-1992
		ES 2074725 T3	16-09-1995
		GR 3017233 T3	30-11-1995
		JP 5502681 T	13-05-1993
		JP 3247374 B2	15-01-2002
		NO 303965 B1	05-10-1998
		US 5310540 A	10-05-1994
US 4466442 A	21-08-1984	DE 3141641 A1	28-04-1983
		AT 18356 T	15-03-1986
		AU 558152 B2	22-01-1987
		AU 8916382 A	21-04-1983
		CA 1199577 A1	21-01-1986
		DE 3269667 D1	10-04-1986
		DK 455782 A ,B,	17-04-1983
		EP 0077752 A2	27-04-1983
		FI 823474 A ,B,	17-04-1983
		IE 55051 B1	09-05-1990
		JP 2040803 C	09-04-1996
		JP 4043889 B	20-07-1992
		JP 58079930 A	13-05-1983
		NO 823452 A ,B,	18-04-1983
		NZ 202186 A	11-07-1986
		ZA 8207577 A	31-08-1983
EP 0324938 A	26-07-1989	US 4844882 A	04-07-1989
		AT 97325 T	15-12-1993
		CA 1325590 A1	28-12-1993
		CN 1035774 A ,B	27-09-1989
		DE 3885730 D1	23-12-1993
		DE 3885730 T2	10-03-1994
		DK 721688 A	30-06-1989
		EP 0324938 A1	26-07-1989
		FI 886016 A ,B,	30-06-1989
		IE 61591 B	16-11-1994
		IL 88039 A	15-07-1992
		JP 1203337 A	16-08-1989
		JP 6062445 B	17-08-1994

Solicitud Internacional N°
PCT/ES 01/00317

Formulario PCT/ISA/210 (anexo de familia de patentes) (julio de 1992)